

## Hit List

[First Hit](#) [Clear](#) [Generate Collection](#) [Print](#) [Fwd Refs](#) [Bkwd Refs](#) [Generate OACS](#)

Search Results - Record(s) 1 through 2 of 2 returned.

☐ 1. Document ID: JP 09301888 A

L1: Entry 1 of 2

File: JPAB

Nov 25, 1997

PUB-NO: JP409301888A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 09301888 A

TITLE: ANTICANCER AGENT

PUBN-DATE: November 25, 1997

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
KODA, AYAKO	
ASANO, MAKOTO	
HANATANI, MITSUYA	
SUZUKI, HIDEO	

INT-CL (IPC): A61K 38/27; A61K 31/28; A61K 31/41; A61K 39/395; A61K 39/395; C07D 487/14; C12N 15/02; C12P 21/08

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a more excellent anticancer agent capable of suppressing proliferation of cancer cells and having little adverse effects.

SOLUTION: This anticancer agent contains antigrowth factor for vascular endothelial cells/vascular permeability factor antibody and mitomycin or cisplatin as effective ingredients. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor directly act on vascular endothelial cells and vasculizations, i.e., phenomena of proliferation, migration and infiltration to tissues of capillary endothelial cells, are effective for growth of an embryo, wound healing, proliferation of cancer cells. An effective amount administered as a composition comprising the effective amount of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody and the anticancer agent, a suitable diluent and a pharmaceutically usable carrier is 0.1-100mg/kg body weight/day and is administered once to several times a day.

COPYRIGHT: (C) 1997, JPO

Full	Title	Citation	Front	Review	Classification	Date	Reference	Sequences	Attachments	Claims	KMC	Draw Desc	Image
------	-------	----------	-------	--------	----------------	------	-----------	-----------	-------------	--------	-----	-----------	-------

☐ 2. Document ID: JP 09301888 A

L1: Entry 2 of 2

File: DWPI

Nov 25, 1997

DERWENT-ACC-NO: 1998-059107

DERWENT-WEEK: 199806

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Carcinostatic comprises anti-vascular endothelial growth factor antibody - and mitomycin or cisplatin

PRIORITY-DATA: 1996JP-0143621 (May 14, 1996)

## PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP 09301888 A	November 25, 1997		007	A61K038/27

INT-CL (IPC): A61K 31/28; A61K 31/41; A61K 38/27; A61K 39/395; C07D 487/14; C12N 15/02; C12P 21/08; A61K 31/28; A61K 39/395; A61K 31/41; A61K 39/395; C12P 21/08; C12R 1/91

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 09301888A

## BASIC-ABSTRACT:

Novel carcinostatic, comprises an anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF) antibody (Ab), and mitomycin or cisplatin.

ADVANTAGE - The carcinostatic improves the effect of the known anti-tumour agents.

Full	Title	Citation	Front	Review	Classification	Date	Reference	Services	Attachments	Claims	KWIC	Draw Desc	Image
------	-------	----------	-------	--------	----------------	------	-----------	----------	-------------	--------	------	-----------	-------

Clear

Generate Collection

Print

Fwd Refs

Bkwd Refs

Generate OACS

Term	Documents
JP-09301888-\$	0
JP-09301888-A	2
JP-09301888-\$.DID..JPAB,DWPI.	2
(JP-09301888-\$.DID. ).JPAB,DWPI.	2

Display Format:  [Change Format](#)[Previous Page](#)[Next Page](#)[Go to Doc#](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-301888

(43) 公開日 平成9年(1997)11月25日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/27			A 6 1 K 37/36	
31/28			31/28	
31/41			31/41	
39/395			39/395	N
	ADU			ADUD

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-143621

(22) 出願日 平成8年(1996)5月14日

(71) 出願人 000003034

東亜合成株式会社

東京都港区西新橋1丁目14番1号

(72) 発明者 幸田 綾子

茨城県つくば市大久保2番 東亜合成株式  
会社つくば研究所内

(72) 発明者 浅野 誠

茨城県つくば市大久保2番 東亜合成株式  
会社つくば研究所内

(72) 発明者 花谷 壽也

茨城県つくば市大久保2番 東亜合成株式  
会社つくば研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 制癌剤

(57) 【要約】

【課題】 より優れた制癌剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 抗血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子抗体及びマイトマイシン又はシスプラチンを有効成分とする。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】抗血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子抗体及びマイトマイシン又はシスプラチンを有効成分とすることを特徴とする制癌剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、癌細胞の増殖を抑える副作用の少ない制癌剤に関するものであり、医療、製薬技術に属するものである。

## 【0002】

【従来の技術】本発明者等は、先に、癌細胞に血管の新生、遊走を誘起する因子を見出し、その機能を阻害し、腫瘍の増殖を抑えることによって、従来の腫瘍そのものをターゲットとした癌の治療方法とは異なる、新規かつ有効な癌の治療方法が提供できるのでないかと考え検討を行い、血管の新生を誘起する、あるいは血管の構成細胞である血管内皮細胞の増殖を促進させる因子のうちで血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子が腫瘍細胞そのものに対してではなく血管内皮細胞に特異的に作用し、生体内では血管の新生を促すことを見出し、この血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子の作用を抑制することによって腫瘍の増殖を抑えることが出来ることを見だし、血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子の機能阻害剤からなる腫瘍抑制剤についての提案を行った（特開平6-116163号）。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、先の提案を行うと共に、血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子の機能阻害剤からなる腫瘍抑制剤は腫瘍の治療にあたり腫瘍細胞そのものを標的とすることなく、腫瘍血管の新生を抑制することによって間接的に腫瘍の増殖を阻害するという新しい作用機作に関するものであるから、当該腫瘍抑制剤は腫瘍の増殖を抑制すると共に、作用点が腫瘍に延びてゆく血管であるため、従来の腫瘍細胞そのものをターゲットとする抗癌剤と全く異なり、様々な薬剤との併用が有効に行え、癌の化学療法がより効果的に行えるということを示唆した。本発明者らは、これらのことを明確にするため、種々の既存の抗癌剤と前記機能阻害剤との併用について研究を行ったのである。

## 【0004】

【課題を解決する手段】本発明者らは各種の既存抗癌剤について検討し、特定の抗癌剤との併用において、格別優れた効果が奏されることを見出し、本発明を完成したのである。すなわち、本発明は抗血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子抗体及びマイトマイシン又はシスプラチンを有効成分とすることを特徴とする制癌剤に関するものである。

## 【0005】

【実施の形態】血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子 (vascular endothelial growth factor/vascular perme-

2

ability factor, VEGF/VPF)は、直接的に血管内皮細胞に作用し、血管新生すなわち毛細血管内皮細胞の増殖、移動および組織への浸潤という現象は胎児の生長、創傷治療、癌細胞の増殖などの生理的または病理的現象において重要な役割を果たしているものである。

【0006】血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子（以下VPFという）に関しては、マウス、ラット、モルモット、ウシ及びヒトの正常又は腫瘍細胞株で分泌されており、また組織別では脳、下垂体、腎臓、卵巣に存在することが明らかにされている[(Ferrara, N., et. al. Endocrine Reviews 13:18(1992))]. ヒトVPF遺伝子についてはその cDNA がすでに単離されて塩基配列が決定され、アミノ酸配列も推定されている。この遺伝子からアミノ酸残基数の異なる4種類の蛋白（アミノ酸残基数が121個、165個、189個、206個の4種類）が作られ、それらの中で121個のアミノ酸残基数のもの（VPF<sub>121</sub>）と165個のアミノ酸残基数のもの（VPF<sub>165</sub>）が成熟蛋白であると言われている[(Ferrara N., et. al. Endocrine Reviews 13:18(1992))]. VPF<sub>121</sub>はVPF<sub>165</sub>のカルボキシル末端側の44個のアミノ酸が欠損したものであるが、VPF<sub>121</sub>とVPF<sub>165</sub>の間に、血管内皮細胞に対する作用の違いがあるかどうかについては明らかにされていない。

【0007】VPFの抗体としては特に限定されず、ポリクローナル抗体でもモノクローナル抗体のいずれでも良いが、本発明者らが別途作成した、特定の認識部位を有し中和活性の強いモノクローナル抗体が本発明にとり好ましく、それらの抗体は常法により取得することができる。さらに、本発明においては、モノクローナル抗体をキメラ抗体又はヒト化抗体に変化させたものも使用できる。例えば、ポリクローナル抗体はヒト前骨髄性白血病細胞HL-60等より単離しVPFの cDNA を大腸菌の中でグルタチオンS-トランスフェラーゼとの融合蛋白として発現させ、得られた蛋白質を抗原として得ることができる。抗体は、常法に従い、該抗原によりウサギを免疫し、抗体価の上昇した血清からクロマトグラフィーで分画することにより得られる。また、モノクローナル抗体は動物をVPFで免疫し脾細胞を取り出しこれをミエロマ細胞とを融合して得たハイブリドマ細胞を培養することにより製造することができる。このハイブリドマの製造は例えばKohlerとMilsteinの方法[Nature, 256:495(1975)]等により行うことができる。

【0008】本発明の制癌剤を投与する場合投与する対象は特に限定されない。例えば個々の癌種の予防或いは治療することを特異目的として用いることができる。又投与する方法は経口又は非経口でもよく経口投与には舌下投与を包含する。非経口投与には注射例えば皮下、筋肉、血管内注射、点滴、座剤等を含む。又、その投与量および有効成分の割合は動物か人間かによって、又年齢、投与経路、投与回数により異なり、広範囲に変える

ことができる。この場合本発明のVPF抗体と既存の制癌剤の有効量と適切な希釈剤および薬学的に使用し得る担体の組成物として投与される有効量は0.1~100mg/kg体重/日であり1日1回から数回に分けて投与される。本発明の制癌剤を経口投与する場合はそれに適用される錠剤・顆粒剤・細粒剤・散剤・カプセル剤等は通常それらの組成物中に製剤上一般に使用される結合剤・包含剤・賦形剤・滑沢剤・崩壊剤・湿潤剤のような添加剤を含有する。又、経口用液体製剤としては内用水剤・懸濁剤・乳剤・シロップ剤等いずれの状態であってもよく、又、使用する際に再溶解させる乾燥生成物であっても良い。更にその組成物は添加剤・保存剤の何れを含有しても良い。また非経口投与の場合には安定剤・緩衝剤・保存剤・膨張化剤等の添加剤を含有し通常単位投与量アンプル若しくは多投与量容器又はチューブの状態を提供される。上記の組成物は使用する際に適当な担体たとえば発熱物質不含の滅菌された溶解剤で再溶解させる粉体であっても良い。

#### 【0009】

【実施例】以下実施例により本発明をさらに具体的に説明する。但し本発明はこれら実施例に限定されるものではない

(1) VPFモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマの作製

単離したヒトVPFcDNAにて形質転換した酵母の培養液よりヒトVPFを精製し(YVPF; 特開平7-31496号参照)、キーホールリンベットヘモシアニン(KLH)とグルタルアルデヒドを用いて複合体を作製し、得られた蛋白を抗原として常法に従ってマウスモノクローナル抗体を作製した。即ち、KLH-YVPFで免疫したマウスの脾細胞とマウスミエローマ細胞(Sp2/0-Ag14)をポリエチレングリコール存在下で細胞融合させた。得られたハイブリドーマは限界希釈法によりクローニングした。YVPFとクローン化したハイブリドーマの培養上清の反応性を酵素免疫測定法により調べ、YVPFと反応するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを選択した。又、このハイブリドーマが産生するモノクローナル抗体をMV833と命名した。なお得られたモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所にFERM P-15192として寄託されている。

【0010】(2) VPFモノクローナル抗体の調製  
選択したハイブリドーマをヌードマウスの腹腔内に移植し、モノクローナル抗体を大量に含む腹水を採取した。この腹水中からプロテインGアフィニティークラム(M AbTrapGII、ファルマシア社製)を用いてモノクローナル抗体を精製した。又、抗体のクラスを抗マウス免疫グロブリンサブクラス特異的抗体を用いた酵素免疫測定法により調べた結果、MV833抗体のクラスはIgG1であった。又、下記の方法で測定したVPF121及びVP

F165に対する解離定数は以下の通りであり本発明のモノクローナル抗体はVPFに対して強い親和性を有することがわかる。

○  $1.14 \times 10^{-11} \text{M} \pm 0.07 \times 10^{-11} \text{M}$  (VPF121)

○  $1.10 \times 10^{-10} \text{M} \pm 0.11 \times 10^{-10} \text{M}$  (VPF165)

#### 解離定数の測定方法

モノクローナル抗体を0.1M塩化ナトリウムを含む25mM炭酸緩衝液(pH=9.0)で2μg/mlに調製し取り出し可能な穴プレートに100μlずつ添加し4℃で一晩放置する。次に穴から溶液を除き1%BSA-PBSを30μlずつ添加し37℃で4時間放置する。1%BSA-PBSを取り除いた後0.1%BSA-PBSで調製したVPFと<sup>125</sup>I標識VPF(<sup>125</sup>I標識VPF121はYVPFをクロラミンT法により標識、<sup>125</sup>I標識VPF165はアマシャム社より購入)反応混液を穴あたり200μl添加して一晩放置する。この反応混液中のVPF濃度はVPF121が0~1ng/穴、VPF165が0~10ng/穴、<sup>125</sup>I標識VPFが1×10<sup>4</sup>cpm/穴(<sup>125</sup>I標識VPF121; 66.7pg/穴、<sup>125</sup>I標識VPF165; 116pg/穴)とする。穴から反応混液を取り除き0.1%BSA-PBSで6回洗浄した後、穴を1個ずつ切り離して分析用チューブに入れガンマカウンターにてカウントしその結果から作成した散布図から解離定数を求める。又、下記の方法で測定した本発明のモノクローナル抗体の等電点はpI=5.2~5.5であった。現時点で報告のある他のIgG1タイプの抗VPFモノクローナル抗体の等電点は我々の報告しているMV101がpI=7.0~7.5でありジェネンテック社のA4.6.1がpI=4.2~5.2[Kim, K.J. et.al. Growth Factors, 7:53 (1992)]であり本発明の物質はいずれの物質とも異なる物質である。

#### 等電点の測定方法

モノクローナル抗体の等電点電気泳動は市販の等電点電気泳動用アガロースゲル(和科盛社)を使用し同社の等電点電気泳動層にて泳動した。泳動は等電力出力可能なパワーサプライ(バイオラド社)により3Wで30分間泳動した。泳動後ゲルは銀染色キット(バイオラド社)にて蛋白染色した。モノクローナル抗体の等電点は同時に泳動した等電点マーカー蛋白の泳動度より抗体の等電点を求めた。

【0011】(5) VPF中のモノクローナル抗体の反応部位の同定

(a) VPFのアミノ酸配列の一部分に相当するペプチドの作製

ヒトVPF121のアミノ配列の連続した12個のアミノ酸を1つのペプチドとして全配列を網羅する67種のペプチドを考案し、各ペプチドをマルチピンペプチド合成法[Maeji, N.J. et.al. J. Immunol. method, 134:23 (199

5

0))により合成した。まず96穴アッセイプレート用ピンブロックのピンの先端に導入された9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)- $\beta$ -アラニンからピペリジンによりFmoc基を除去した後、ジシクロヘキシルカルボジイミドとヒドロキシベンゾトリアゾール存在下でFmoc-アミノ酸を縮合させた。N,N-ジメチルホルムアミドで洗浄後、再びジシクロヘキシルカルボジイミドとヒドロキシベンゾトリアゾール存在下でFmoc-アミノ酸を縮合させ、この操作を繰り返すことにより目的のペプチドを合\*

表1

1. APMAGGGQNH	24. QETPDEIEYIFK	47. VPTESNITMQI
2. MARGGGQNHRY	25. EYPDEIEYIFKP	48. TEESNITMQIMR
3. EGGGQNHRYVVK	26. YPDEIEYIFKPS	49. ESNITMQIMRIK
4. CGGQNHRYVVKPM	27. PDEIEYIFKPS	50. NITMQIMRIKPH
5. QNHRYVVKPMQV	28. DEIEYIFKPS	51. TMQIMRIKPHQG
6. HHRYVVKPMQVYQ	29. EIEYIFKPS	52. QIMRIKPHQGH
7. EVVKPMQVYQRS	30. IEYIFKPS	53. MRIKPHQGHIG
8. VKPMQVYQSYC	31. YIFKPS	54. IKPHQGHIGEM
9. PMQVYQSYCHP	32. FKPS	55. PHQGHIGEMSF
10. MDVYQSYCHPI	33. KPSCVPLMR	56. QGHIGEMSFQ
11. DVYQSYCHPIE	34. SCVPLMR	57. QHIGEMSFQHN
12. VYQSYCHPIET	35. CVPLMR	58. IGEMSFQHNKC
13. YQSYCHPIETL	36. VPLMR	59. EMSFQHNKCEC
14. QSYCHPIETLV	37. LMR	60. SFQHNKCECRP
15. RSYCHPIETLVD	38. MR	61. LQHNKCECRPKK
16. SYCHPIETLVDI	39. RCGCCNDEGLE	62. ENKCECRPKKDR
17. YCHPIETLVDIF	40. CGCCNDEGLEC	63. KCECRPKKDRAR
18. HPITLVDIFQ	41. GCNDEGLECVP	64. ECRPKKDRARQB
19. IRTLVDIFQETP	42. CNDEGLECVPTE	65. EPKKDRARQBCD
20. TLVDIFQETPDE	43. DEGLECVPTEES	66. KKDRARQBCDKP
21. VDFQETPDEIE	44. GLECVPTEESNI	67. DRARQBCDKPRR
22. IFQETPDEIEYI	45. ECVPTESNITM	
23. FQETPDEIEYIF	46. CVPTESNITMQ	

6

\*成した。縮合反応終了後、無水酢酸でアセチル化を行い、さらにトリフルオロ酢酸で側鎖保護基を除去した。ピン上で合成したペプチドはピンを中性溶液中に浸すことにより切り出した。合成したペプチドの定量はオルトフタルアルデヒドを用いてアミノ基を定量することにより行った。合成した67種のペプチドのアミノ酸配列を表1に示した。数字はペプチド識別番号を示す。

【0012】

【表1】

【0013】(b) MV833抗体と反応するペプチドの同定

以上のようにして合成した67種のペプチドはヒトVPF121の全領域に対応するものである。したがって67種のペプチドとMV833抗体との反応性を調べることで40よりMV833抗体がVPFのどの部位に反応しているかを明らかにすることができる。そこで酵素免疫測定法により67種のペプチドとMV833抗体との反応性を調べた。96穴NOSプレート(コースター社製)に67種の20 $\mu$ Mペプチド溶液を入れ室温で2時間放置した。0.1%BSA-PBSでプレートの穴を3回洗浄した後、2%BSA-PBSを入れ室温で1時間放置した。2%BSA-PBSを除いた後、MV833(1%BSA-PBS溶液)を入れ室温で1時間放置した。0.1%BSA-PBSで6回洗浄後ペルオキシダーゼ標識したヒツジ ※50

※抗マウスIgG(アマシャム社)(0.1%BSA-PBS溶液)を入れ室温で1時間放置した。0.1%BSA-PBSで6回洗浄後8.3mg/mlオルトフェニレンジアミン2塩酸塩および0.01%過酸化水素を含む0.2Mトリスクエン酸緩衝液(pH=5.2)を入れて発色させた。反応は2規定硫酸を加えて停止させた後、吸光度(OD490/650)を測定した。以上の方法で測定した結果をグラフにプロットし図1に示した。

【0014】MV833抗体は67種類のペプチドの中でペプチド識別番号31、32、33、60、63の5つのペプチドに強く反応した。ペプチド識別番号31~33のペプチドにはKPSCVPLMRという配列が共通に含まれていることより、この領域ではMV833抗体はKPSCVPLMRというアミノ酸配列部分と反応していると考えられる。したがって、MV833抗体はVPF

7

のKPSCVPLMR配列とSFLQHNKCECRP配列とKCECRPKKDRAR配列とに反応していることが予想される。抗体はタンパク質の表面に露出している部分を認識すると考えられるため、この2種類のアミノ酸配列部分はVPFの表面に露出している部分であると言える。又、モノクローナル抗体は抗原決定基が単一であると言われているが、高次構造をとっている蛋白質などの高分子物質が抗原の場合は抗体が立体的に抗原を認識し、蛋白質の一次構造レベルで抗体の反応性を調べた時に二箇所以上の不連続なアミノ酸配列に反応することがある。MV833抗体がVPF中の二箇所のアミノ酸配列部分に反応したことより、本抗体は二箇所のアミノ酸配列部分を立体的に同時に認識していると考えられる。

#### 【0015】(6) 抗腫瘍試験

ヌードマウス皮下にて継代したヒト線維肉腫(HT1080)を2mm角に切り出し、別の1群6匹のヌードマウス皮下にトロアカルを用いて移植した。移植翌日に既存抗癌剤であるマイトマイシンを3mg/kg又はシスプラチン5mg/kg、尾静脈より単回投与し、抗体は移植翌日から12.5μgを4日毎に尾静脈投与した。抗癌剤単独投与群ではマイトマイシンの場合3または6mg/kg、シスプラチンの場合5又は10mg/kgを併用群と同様の方法で投与した。抗体単独投与群では抗体の12.5μgを同様の方法で投与した。経時的に腫瘍径を測定することで腫瘍体積を算出した。同時に体重変化の観察も行った。それらの結果を図2〜5に示す。図2はVPFモノクローナル抗体とマイトマイシンの併用による腫瘍体積の変化を示す図であり、図中黒丸は抗体を単独で12.5μg投与したもの、黒三角はマイトマイシンを単独で6mg/kg投与したもの、黒四角はマイトマイシンを単独で3mg/kg投与したもの、白三角は抗体とマイトマイシンを併用したものと及び白丸はコントロールを示し、横軸は投与後日数、縦軸は腫瘍体積(mm<sup>3</sup>)を示す。図3はVPFモノクローナル抗体とマイトマイシンを併用した際の体重変化を示す図であり、中の記号は図2と同じであり、横軸は投与後日数、縦軸は体重変化(g)を示す。図4はVPFモノクローナル抗体とシスプラチンの併用による腫瘍体積の変化を示す図であり、図中黒丸は抗体を単独で12.5μg投与したもの、黒三角はシスプラチンを単独で10mg/kg投与したもの、黒四角はシスプラチンを単独で5mg/kg投与したもの、白三角は抗体とシスプラチンを併用したものと及び白丸はコントロールを示し、横軸は投与後日数、縦軸は腫瘍体積(mm<sup>3</sup>)を示す。図5はVPFモノクローナル抗体とシスプラチンを併用した際の体重変化を示す図であり、中の記号は図4と同じであり、横軸は投与後日数、縦軸は体重変化(g)を示す。図から明らかな様に、マイトマイシンと抗体を併用した群ではそれぞれを単独で投与した群よりも抗腫瘍活性が強いことが示された。その時、体重減少は観察されなかった。

8

また、マイトマイシンを単独で6mg/kg投与すると、強い抗腫瘍活性を示したが体重減少もまた観察された。シスプラチンに関してもマイトマイシンの場合と同様の結果が示された。

#### 【0016】

【発明の効果】本発明は、先に提案したVPFの機能阻害剤からなる腫瘍抑制剤の奏する効果をさらに向上するものであり、優れた抗癌剤を提供できるものである。

#### 【0017】

#### 【配列表】

配列番号：1

配列の長さ：9

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直線状

配列の種類：タンパク質

起源：

セルライン：

配列：

Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu Met Arg

1

5

10

配列番号：2

配列の長さ：12

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直線状

配列の種類：タンパク質

起源：

セルライン：

配列：

Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro

1

5

10

配列番号：3

配列の長さ：12

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直線状

配列の種類：タンパク質

起源：

セルライン：

配列：

Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg

1

5

10

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】ヒトVPF121中の一部分に相当する67種のペプチドに対するMV833抗体の反応性を調べた図である。

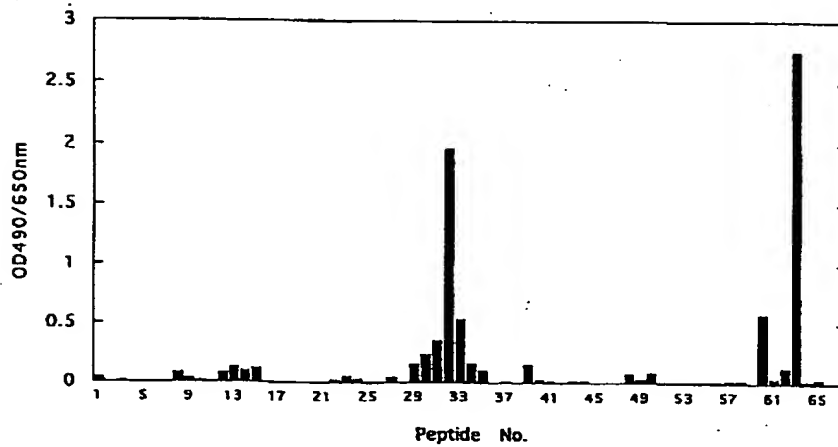
【図2】VPFモノクローナル抗体とマイトマイシンの併用による腫瘍体積の変化を示す図である。

【図3】VPFモノクローナル抗体とマイトマイシンを併用した際の体重変化を示す図である。

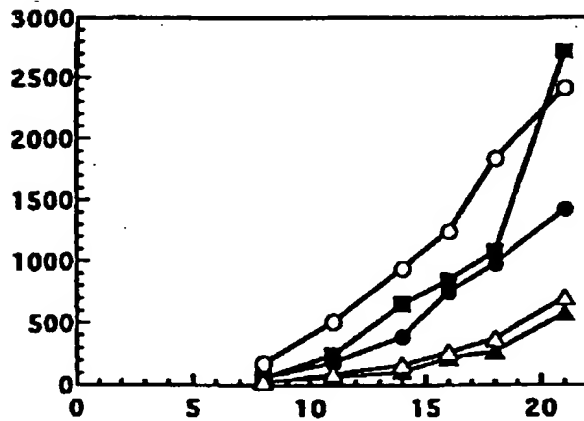
【図4】VPFモノクローナル抗体とシスプラチンの併用による腫瘍体積の変化を示す図である。

【図5】VPFモノクローナル抗体とシスプラチンを併用した際の体重変化を示す図である。

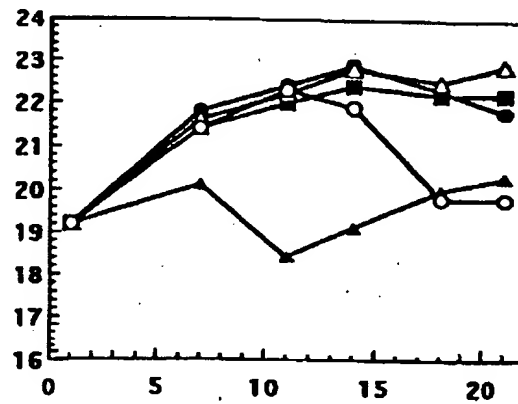
【図1】



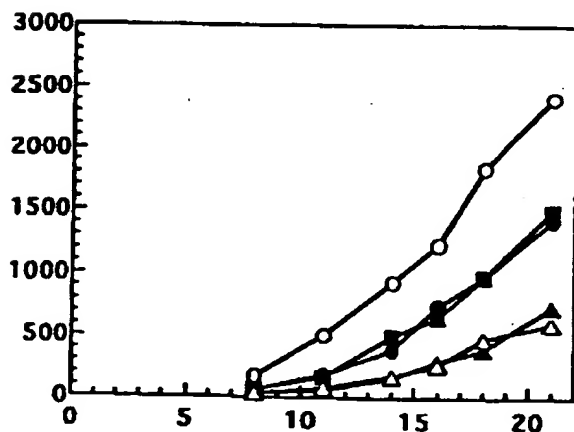
【図2】



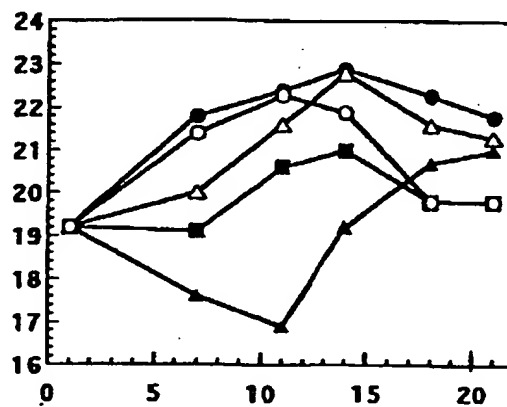
【図3】



【図4】



【図5】





## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F.I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/14			C 0 7 D 487/14	
C 1 2 N 15/02			C 1 2 P 21/08	
C 1 2 P 21/08		9282-4B	C 1 2 N 15/00	C
//(A 6 1 K 31/28				
39:395)				
(A 6 1 K 31/41				
39:395)				
(C 1 2 P 21/08				
C 1 2 R 1:91)				

(72)発明者 鈴木 日出夫  
茨城県つくば市大久保2番 東亜合成株式  
会社つくば研究所内